

SUSTAINED RELEASE MICROCAPSULE CONTAINING WATER-SOLUBLE DRUG

Publication number: JP2124814 (A)

Publication date: 1990-05-14

Inventor(s): YOSHIOKA TOSHIO; OKADA HIROAKI; OGAWA TAIRYO +

Applicant(s): TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES LTD +

Classification:

- **international:** A61K9/16; A61K9/50; A61K9/52; A61K47/18; A61K47/42; A61K9/16; A61K9/50; A61K9/52; A61K47/16; A61K47/42; (IPC1-7): A61K9/52; A61K47/18; A61K47/42

- **European:** A61K9/16H4; A61K9/16H6D4; A61K9/50H6D

Application number: JP19890158549 19890621

Priority number(s): JP19880167490 19880705

Also published as:

JP2827287 (B2)

EP0350246 (A2)

EP0350246 (A3)

EP0350246 (B1)

HU9500499 (A3)

more >>

Abstract of JP 2124814 (A)

PURPOSE: To obtain the title microcapsule having excellent efficiency, a little initial bursting, high incorporation ratio (trap ratio) of drug in pharmaceutical preparation, being safely administered, showing durably and stably sustaining effects, containing a basic drug retaining substance. **CONSTITUTION:** The aimed microcapsule containing a water-soluble drug such as polypeptide having physiological activity, e.g., thyroid hormone releasing hormone, other antibiotics, antitumor substance, antipyretic, analgesic, antiphlogistic or hormone agent having strong hydrophilic nature and low oil water partition coefficient such as ≤ 0.1 oil water partition coefficient for octanol/water, a drug retaining substance comprising an organic basic substance such as N-methylglucamine and a polymer having 1,000-800,000 average molecular weight, such as poly(meth)acrylic acid, copolymer of acrylic acid and methacrylic acid or maleic anhydride-based copolymer as a wall substance. The amount of the hydrocarbon used is 1/5-10,000 times as much as the water-soluble drug.

Data supplied from the *espacenet* database — Worldwide

⑩ 日本国特許庁(JP)

⑪ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報(A)

平2-124814

⑬ Int. Cl.⁵

A 61 K 9/52
47/18
47/42

識別記号

A
J
C
J
C

庁内整理番号

7417-4C
7417-4C
7417-4C
7417-4C
7417-4C

⑭ 公開 平成2年(1990)5月14日

審査請求 未請求 請求項の数 1 (全10頁)

⑮ 発明の名称 水溶性薬物含有徐放型マイクロカプセル

⑯ 特 願 平1-158549

⑰ 出 願 平1(1989)6月21日

優先権主張

⑱ 昭63(1988)7月5日 ⑲ 日本(JP) ⑳ 特願 昭63-167490

㉑ 発 明 者	吉 岡	敏 夫	兵庫県西宮市高畑町1丁目1番702号
㉒ 発 明 者	岡 田	弘 晃	大阪府吹田市山田南44番11-704号
㉓ 発 明 者	小 川	泰 亮	京都府乙訓郡大山崎町字大山崎小字谷田77番地の42
㉔ 出 願 人	武田薬品工業株式会社 大阪府大阪市中央区道修町2丁目3番6号		
㉕ 代 理 人	弁理士 岩 田 弘		

明 細 書

1. 発明の名称

水溶性薬物含有徐放型マイクロカプセル

2. 特許請求の範囲

水溶性薬物および有機塩基性物質からなる薬物保持物質を含み、高分子重合物を壁物質とする水溶性薬物の徐放型マイクロカプセル。

3. 発明の詳細な説明

産業上の利用分野

本発明は水溶性薬物を含有する徐放型マイクロカプセルに関する。

従来の技術

長期間の投与を必要とする薬物については、種々の剤型が提唱されている。その中でも、特開昭57-118512号公報には、鉱物油、植物油などのコアセルベーション剤を用いた相分離法によるマイクロカプセル化が開示されている。しかし、このような方法で得られたマイクロカプセルは製造の過程で粒子同志の粘着による合一、割断面の生成などが起こり易く、再分散性の低下、初

期バーストの増大につながる。特に内包する薬物が水溶性の場合、初期のバーストは防止し難い。

特開昭60-100516号公報には、水中乾燥法によるマイクロカプセルの調製法が開示されており、これらの方法によると、内水相粘度を上げることにより、あるいは薬物保持物質の添加によりW/Oエマルションの粘性を増大させることにより、または添加する薬物との相互作用によって、マイクロカプセル中に薬物を効率よく取り込ませることができる。

発明が解決しようとする課題

マイクロカプセル剤として薬物を生体に投与する場合、生体本来の機能との相互作用に依存する要素が高いマイクロカプセル剤に対する要望は多面的であり、またこと医薬品に関するものであるため、これら多面的な要件をできるだけ満足しうるマイクロカプセルの提供が求められている。

上記状況下、公知のマイクロカプセル剤によっては、いつも満足しうる効果が技術的に達成されているとはいえない。

例えば、大多数の水溶性低分子薬物およびある種の水溶性高分子薬物において、封入された薬物が初期に必要な以上に大量に放出され、一定速度の放出から大きく離れることがあり、医薬品としての実用上困難を生じる場合がある。

課題を解決するための手段

このような事情に鑑み、本発明者らは、さらに広範囲の水溶性薬物の徐放性製剤を開発するため、鋭意研究を行い、塩基性の薬物保持物質を加えることにより、効率よく、初期バーストの少ない優れた性質を有するマイクロカプセルを得ることができるを見だし、これに基づいてさらに研究した結果、本発明を完成した。

すなわち本発明は、水溶性薬物および有機塩基性物質からなる薬物保持物質を含み、高分子重合物を壁物質とする水溶性薬物の徐放型マイクロカプセルを提供するものである。

本発明で用いられる水溶性薬物とは、親水性が強く、油水分配率の小さいものが挙げられる。油水分配率の小さいものとは、たとえばオクタノー

頁(1981年)参照]。LH-RH拮抗物質(米国特許第4,086,219号、同第4,124,577号、同第4,253,997号、同第4,317,815号参照)、インスリン、ソマトスタチン、ソマトスタチン誘導体(米国特許第4,087,390号、同第4,093,574号、同第4,100,117号、同第4,253,998号参照)、成長ホルモン、ソマトメジン、プロラクチン、副腎皮質刺激ホルモン(ACTH)、メラノサイト刺激ホルモン(MSH)、甲状腺ホルモン放出ホルモン(TRH)その塩およびその誘導体(特開昭50-121273号、特開昭52-116465号公報参照)、甲状腺刺激ホルモン(TSH)、黄体形成ホルモン(LH)、卵胞刺激ホルモン(FSH)、パソプレシン、パソプレシン誘導体(デスモプレシン[アクタ・メディカ・スカンディナビカ(Acta. Med. Scand.),第192巻,21~27頁(1972)]参照)、オキシトシン、カルシトニン、副甲状腺ホルモン、グルカゴン、ガストリン、パソアクティブインテスチナルペプチド(VIP)、

ル/水間の油水分配率が0.1以下のものをいう。

該水溶性薬物としては、特に限定されないが、生理活性を有するポリペプチド、その他の抗生物質、抗腫瘍剤、解熱剤、鎮痛剤、消炎剤、鎮咳去たん剤、鎮静剤、筋弛緩剤、抗てんかん剤、抗潰瘍剤、抗うつ剤、抗アレルギー剤、強心剤、不整脈治療剤、血管拡張剤、降圧利尿剤、糖尿病治療剤、抗凝血剤、止血剤、抗結核剤、ホルモン剤、麻薬拮抗剤などが挙げられる。

上記生理活性ポリペプチドとしては、2個以上のペプチドによって構成されるもので、分子量約200~100,000のものが好ましい。

該ペプチドの具体例としては、たとえば黄体形成ホルモン放出ホルモン(LH-RH)およびその誘導体[米国特許第3,853,837、同第4,008,209、同第3,972,859、同第4,234,571、英国特許第1,423,083、プロシーディングス・オブ・ザ・ナショナル・アカデミー・オブ・サイエンス(Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.)第78巻,第6509~6512

リポコルチン、バソコルチン、心房性ナトリウム利尿ホルモン(ANP)、セクレチン、パンクレオザイミン、コレシストキニン、アンジオテンシン、ヒト胎盤ラクトゲン、ヒト絨毛性ゴナドトロピン(HCG)、エンケファリン、エンケファリン誘導体[ヨーロッパ特許出願公開第31567号公報参照]、エンドルフィン、キョウトルフィン、インターフェロン(α 型、 β 型、 γ 型)、インターロイキン(I、II、III、IV、V、VI)、タフトシン、サイモポイエチン、サイモシン、サイモスタムリン、胸腺液性因子(THF)、血中胸腺因子(FTS)、およびその誘導体(米国特許第4,229,438号参照)、およびその他の胸腺因子[プロシーディングス・オブ・ザ・ナショナル・アカデミー・オブ・サイエンス(Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.),第78巻,1162~1166頁(1981)]、腫瘍壊死因子(TNF)、コロニー誘発因子(CSF)、モチリン、ディノルフィン、ボムベシン、ニューロテンシン、セルレイン、ブラディキニン、ウロキナーゼ、アスパラギナーゼ、カリク

レイン、サブスタンスP、神経成長因子、血液凝固因子の第Ⅳ因子、第Ⅱ因子、塩化リゾチーム、ポリミキシンB、コリスチン、グラミシジン、バシドラシンなどが挙げられる。

上記の抗生物質としては、たとえばゲンタマイシン、ジベカシン、カネンドマイシン、リビドマイシン、トブラマイシン、アミカシン、フラジオマイシン、塩酸テトラサイクリン、塩酸オキシテトラサイクリン、ロリテトラサイクリン、塩酸ドキシサイクリン、アンピシリン、ピペラシリン、チカルシリン、セファロチン、セファロリジン、セフォチアム、セフスロジン、セフメノキシム、セフメタゾール、セファゾリン、セフォタキシム、セフォベラゾン、セフチゾキシム、モキシラクタム、チエナマイシン、スルファゼシン、アズスレオナムなどが挙げられる。

上記の抗腫瘍剤としては塩酸ブレオマイシン、メソトレキセート、アクチノマイシンD、マイトマイシンC、硫酸ビンブラスチン、硫酸ビンクリスチン、塩酸ダウノルビシン、アドリアマイシン、

コボラミンなどが、筋弛緩剤としては、メタンサルホン酸ブリジノール、塩化ツボクラリン、臭化バンクロニウムなどが、抗てんかん剤としては、フェニトインナトリウム、エトサクシミド、アセタゾラミドナトリウム、塩酸クロルジアゼポキシドなどが、抗潰瘍剤としては、メトクロプロミド、塩酸ヒスタジンなどが、抗うつ剤としては、イミプラミン、クロミプラミン、ノキシブチリン、硫酸フェネルジンなどが、抗アレルギー剤としては、塩酸ジフェンヒドラミン、マレイン酸クロルフェニラミン、塩酸トリベレナミン、塩酸メトジラジン、塩酸クレミゾール、塩酸ジフェニルピラリン、塩酸メトキシフェナミンなどが、強心剤としては、トランスバイオキソカンファー、デオフィロール、アミノフィリン、塩酸エチレフリンなどが、不整脈治療剤としては、塩酸プロプラノール、塩酸アロブレノロール、塩酸プアエトロール、塩酸オキシブレノロールなどが、血管拡張剤としては、塩酸オキシフェドリン、塩酸ジルチアゼム、塩酸トラゾリン、ヘキソベンジン、硫酸バメタンなどが、

ネオカルチノスタチン、シトシンアラビノシド、5-フルオロウラシル、テトラヒドロフリル-5-フルオロウラシル、クレスチン、ビシパニール、レンチナン、レバミゾール、ベスタチン、アジメキソン、グリチルリチン、ポリI:C、ポリA:U、ポリICLCなどが挙げられる。

上記の解熱、鎮痛、消炎剤としては、サリチル酸ナトリウム、スルピリン、フルフェナム酸ナトリウム、ジクロフェナクナトリウム、インドメタシンナトリウム、塩酸モルヒネ、塩酸ベチジン、酒石酸レボルファノール、オキシモルフォンなどが、鎮咳去たん剤としては、塩酸エフェドリン、塩酸メチルエフェドリン、塩酸ノスカピン、リン酸コデイン、リン酸ジヒドロコデイン、塩酸アロクラマイド、塩酸クロフェジアノール、塩酸ピコペリダミン、クロベラスチン、塩酸プロトキロール、塩酸イソプロテレノール、硫酸サルブタモール、硫酸テエルブタリンなどが、鎮静剤としては、塩酸クロルプロマジン、プロクロルペラジン、トリフロペラジン、硫酸アトロピン、臭化メチルス

降圧利尿剤としては、ヘキサメトニウムブロミド、ベントリニウム、塩酸メカミルアミン、塩酸エカラジン、塩酸クロニジンなどが、糖尿病治療剤としては、グリミジンナトリウム、グリビザイド、塩酸フェンフォルミン、塩酸プフォルミン、メトフォルミンなどが、抗凝結剤としては、ヘパリンナトリウム、クエン酸ナトリウムなどが、止血剤としては、トロンボプラスチン、トロンビン、メナジオン亜硫酸水素ナトリウム、アセトメナフトン、 α -アミノカプロン酸、トラネキサム酸、カルバゾクロムスルホン酸ナトリウム、アドレノクロムモノアミノグアニジンメタンサルホン酸塩などが、抗結核剤としては、イソニアジド、エタンブトール、パラアミノサリチル酸ナトリウムなどが、ホルモン剤としては、コハク酸ブレドニゾロン、リン酸ナトリウムブレドニゾロン、デキサメタゾン硫酸ナトリウム、ベクメタゾン硫酸ナトリウム、リン酸ヘキサエストロール、酢酸ヘキサエストロール、メチマゾールなどが、麻薬拮抗剤としては、酒石酸レバロルファン、塩酸ナロルフィン、

塩酸ナロキソンなどが、それぞれ挙げられる。

本発明の水溶性薬物の液性は、酸性、中性、塩基性のいずれでもよく、酸性薬物、中性薬物を除放させる目的で、または塩基性薬物を低濃度で用いるときに有利に適用することができる。

とりわけ水溶性薬物として中性または塩基性のポリペプチド、例えばLH-RH、TRHもしくはこれらの誘導体の除放性製剤とする場合に、本発明が有利に用いられる。

上記水溶性薬物の使用量は、薬物の種類、所望の薬理効果および効果の持続期間などにより異なる。一般に水溶性薬物のマイクロカプセルは水中乾燥法又は相分離法でつくられ、このときの内水相または水相中の薬物中の濃度としては、約0.01%ないし約90%(W/W)、より好ましくは0.1%ないし80%(W/W)から選ばれる。

本発明で用いる薬物保持物質としては、内水相でそれ自身高い粘性を示したり、個体および半個体である必要はなく、陽電荷を有する塩基性の残基を持つものであれば如何なる有機物質でもよく、

Gly、L-His-Leu、L-His-L-Val、L-Lys-L-Tyr-L-Lys、L-His-L-Val、L-Lys-L-Lys-L-Lys

などが挙げられる。なお、アミノ酸(残基)の表示はIUPAC命名法の略号による。

該有機塩基の例としては、N-メチルグルカミン、ジエタノールアミンなどが挙げられる。

該天然あるいは合成の塩基性高分子の例としては、キトサン、ポリ-L-リジン、プロタミンなどが挙げられる。

これらの化合物の中で、とりわけアルギニン、リジン、ヒスチジンなどの塩基性アミノ酸、N-メチルグルカミンなどの単糖の塩基性誘導体などが特に好ましい。

これらの化合物は、1種類でもよく、また混合しても使用され、その使用する量は化合物の種類によって異なるが、(内)水層中での濃度が約0.1%ないし90%(W/W)となる量、さらに好ましくは約5.0%ないし75%(W/W)となる量から選ばれる。

用いる量で薬理作用を持たない、高分子重合体と相互作用を持つ物質をいい、通常有機塩基である。

これら有機塩基性物質はその相互作用を示す塩基残基のpKaが8.0以上、好ましくは8.5~13.0のものをさす。また、これら有機塩基性物質の水溶液(1.0w/v%)のpHは7.0以上とりわけ7.5~13.0のものが好ましい。

該薬物保持物質の例としては、塩基性アミノ酸、塩基性アミノ酸を含むポリペプチド、その他の有機塩基、例えば糖の塩基性誘導体や天然あるいは合成の塩基性高分子が挙げられる。

該塩基性アミノ酸の例としては、アルギニン(pK_s=12.48; pH10.8)、リジン(pK_s=10.53; pH10.0)、ヒスチジン(pK_s=9.17; pH7.8)およびそれらの誘導体が挙げられる。

該塩基性アミノ酸を含むポリペプチドの例としては、L-Ala-L-His-L-Lys、L-Arg-L-Phe、Gly-L-His、Gly-L-His-Gly、Gly-L-His-L-Lys、L-His-

該高分子重合物としては、分子内に酸性残基を有し、水に難溶または不溶で、生体適合性のある高分子重合物を示し、その例としてはたとえば、生体内分解型としてポリ脂肪酸エステル(ポリ乳酸、ポリグリコール酸、ポリクエン酸、ポリリンゴ酸、ポリ乳酸カプロラクトンなど)、ポリ- α -シアノアクリル酸エステル、ポリ- β -ヒドロキシ酪酸、ポリアミノ酸(ポリ- γ -ベンジル-L-グルタミン酸、ポリ- γ -メチル-L-グルタミン酸など)などが挙げられる。さらに、生体適合性を有するその他の高分子重合物として、ポリアクリル酸、ポリメタアクリル酸、アクリル酸とメタアクリル酸との共重合物、無水マレイン酸系共重合物等が挙げられる。これらの重合物は1種でもよく、また2種以上の共重合物、あるいは単なる混合物でもよい。

これらの重合物の中で、特に、注射剤として用いる場合は生体内分解型高分子重合物が好ましく、最も好ましいものとしては、ポリ乳酸、乳酸とグリコール酸との共重合物、あるいはその混合物が

挙げられる。

本発明に使用されるこれらの高分子重合物の平均分子量は約1,000ないし800,000のものが好ましく、より好ましくは約2,000ないし200,000の範囲から選定される。

上記の高分子重合物として、ポリ乳酸-グリコール酸を用いる場合、その組成モル比は約100/0ないし40/60が好ましい。

これら高分子重合物の使用する量は、水溶性薬物の薬理活性の強さと、薬物放出の速度および期間などによって決まり、たとえば水溶性薬物に対して1/5ないし10,000倍(重量比)の量で調製されるが、好ましくは1ないし1,000倍(重量比)の量の重量物をマイクロカプセル基剤として用いるのがよい。

油層中の高分子重合物の濃度は、約0.5ないし90%(W/W)、さらに好ましくは約2ないし60%(W/W)から選ばれる。

上記高分子重合物を含む溶液(油層)は、高分子重合物を油層中に溶解したものが用いられる。

の濃度になる量を加えて溶解もしくは懸濁し、内水層とする。

これらの内水層中には、水溶性薬物の安定性、溶解性を保つためのpH調整剤として、炭酸、酢酸、シュウ酸、酒石酸、コハク酸、リンゴ酸またはそれらのナトリウム塩あるいはカリウム塩、塩酸、水酸化ナトリウムなどを添加してもよい。また、さらに水溶性薬物の安定化剤として、アルブミン、ゼラチン、クエン酸、エチレンジアミン四酢酸ナトリウム、デキストリン、亜硫酸水素ナトリウムなどを、あるいは保存剤として、パラオキシ安息香酸エステル類(メチルパラベン、プロピルパラベンなど)、ベンジルアルコール、クロロブタノール、メチロサルなどを添加してもよい。

このようにして得られた内水層を、高分子重合物を含む溶液(油層)に加え、ついで乳化操作を行い、W/O型乳化物をつくる。

該乳化操作は、公知の分散法が用いられる。該方法としては、たとえば、断続攪とう法、プロペラ型攪はん機あるいはタービン型攪はん機などの

該溶媒としては、沸点が約120℃以下で、かつ水と混和しない性質のもので、高分子重合物を溶解するものであればよく、たとえばハロゲン化アルカン(例、ジクロロメタン、クロロホルム、クロロエタン、ジクロロメタン、トリクロロエタン、四塩化炭素など)、酢酸エチル、エチルエーテル、シクロヘキサン、ベンゼン、n-ヘキサン、トルエンなどが挙げられ、これらは2種以上混合して用いてもよい。

コアセルベーション剤としては、高分子重合物の溶剤に混和する高分子系、鉱物油系または、植物油系の化合物で、カプセル化用重合体を溶解しないものであればよく、例えば、シリコン油、ゴマ油、大豆油、コーン油、綿実油、ココナツ油、アマニ油、鉱物油などが挙げられる。これらは2種以上混合して用いてもよい。

本発明の徐放型マイクロカプセルは、例えば以下のような方法によって製造される(水中乾燥法)。すなわちまず、水に水溶性薬物を前記の濃度になる量を用いて溶解し、これに薬物保持物質を前記

ミキサーによる方法、コロイドミル法、ホモジナイザー法、超音波照射法などが挙げられる。

ついで、このようにして調製されたW/O型エマルジョンを水中乾燥法あるいは相分離法によりマイクロカプセルを製する。水中乾燥法によりマイクロカプセルを製する場合は、該W/Oエマルジョンをさらに第3層目の水層に加え、W/O/W型の3層エマルジョンを形成させた後、油層中の溶媒を脱着させ、マイクロカプセルを調製する。

外層の水層中に乳化剤を加えてもよく、その例としては、一般に安定なO/W型エマルジョンを形成するものであればいずれでもよいが、たとえば、アニオン界面活性剤(オレイン酸ナトリウム、ステアリン酸ナトリウム、ラウリル硫酸ナトリウムなど)、非イオン性界面活性剤(ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル[Tween 80、Tween 60、アトラスパウダー社]、ポリオキシエチレンヒマシ油誘導体[HCO-60、HCO-50、日光ケミカルズ]など)、あるいはポリビ

ニールピロリドン、ポリビニールアルコール、カルボキシメチルセルロース、レシチン、ゼラチンなどが挙げられ、これらの中の1種類か、いくつかを組み合わせて使用してもよい。使用の際の濃度は、約0.01%から20%の範囲から適宜、選択でき、より好ましくは約0.05%から10%の範囲で用いられる。

油層の溶媒の脱着は、通常用いられる方法が採用される。該方法としては、プロペラ型攪はん機、あるいはマグネチックスターラーなどで攪はんしながら徐々に減圧して行かうか、ロータリーエバポレーターなどを用いて、真空度を調節しながら脱着する。この場合、高分子重合物の固化がある程度進行し、内水層から薬物の放出による損失が減少した時点で、溶媒の脱着をより完全にす目的で、W/O/W型エマルションを徐々に加温して行くと所要時間を短縮することができる。

このようにして得られたマイクロカプセルは遠心分離あるいは濾過して分取した後、マイクロカプセルの表面に付着している遊離の水溶性薬物、

の粒子径は、徐放性の程度により、懸濁注射剤として使用する場合には、その分散性、透針性を満足させる範囲であればよく、たとえば、平均径として約0.5~400 μ mの範囲が挙げられ、より好ましくは約2~200 μ mの範囲にあることが望まれる。

このように、本発明によれば、主薬である水溶性薬物のマイクロカプセルへのトラップ率を高めることができ、初期過剰放出の少ない強固な壁膜を有するマイクロカプセルを製造することができる。

また、本発明のマイクロカプセルは、製造工程中でマイクロカプセル同志の凝集が少なく、任意の粒子径の、球形状のよく整ったマイクロカプセルを得ることができること、また、油層中の溶媒の除去工程の制御が容易で、それによって、薬物放出速度を左右するマイクロカプセルの表面構造(たとえば薬物の主な放出経路となる細孔の数および大きさなど)を調節することができることなど多くの長所を有している。

薬物保持物質などを、蒸留水で数回繰り返し洗浄した後、必要であれば加温し減圧下でマイクロカプセル中の水分の脱着およびマイクロカプセル膜中の溶媒の脱着をより完全に行う。

相分離法によりマイクロカプセルを製する場合は、上記のコアセルベーション剤を該W/Oエマルションに攪はん下徐々に加え、高分子重合物を析出、固化させる。

このようにして得られたマイクロカプセルは、濾過して分取した後、ヘプタン等により繰り返し洗浄し、コアセルベーション剤を除去する。さらに、水中乾燥法と同様の方法で遊離薬物の除去、溶媒の脱着を行う。洗浄中の粒子同志の凝集を防ぐために、凝集防止剤を加えてもよい。

本発明の徐放型製剤としては、注射剤、経口投与剤、経皮剤、経鼻投与剤、直腸、尿道、ちつ座剤などが挙げられる。

上記で得られたマイクロカプセルは、必要であれば軽く粉碎した後、篩過して、大き過ぎるマイクロカプセル部分を除去する。マイクロカプセル

本発明によって製造されたマイクロカプセルは、そのまま筋肉内、皮下、血管、臓器、あるいは関節腔、腫瘍などの病巣に容易に注射剤または埋め込み剤として投与することができる。また、種々の製剤に成形して投与することもでき、そのような製剤を製造する際の原料物質としても使用され得る。

たとえば、本発明のマイクロカプセルを注射剤とするには、本発明のマイクロカプセルを分散剤(例、Tween 80、HCO-60、カルボキシメチルセルロース、アルギン酸ナトリウムなど)、保存剤(例、メチルパラベン、プロピルパラベンなど)、等張化剤(例、塩化ナトリウム、マンニトール、ソルビトール、ブドウ糖など)などと共に水性懸濁剤とするか、ゴマ油、コーン油などの植物油と共に分散して油性懸濁剤として実際に使用できる徐放性注射剤とする。

さらに、上記のマイクロカプセルの徐放性注射剤は、懸濁剤として、上記の組成以外に、賦形剤(たとえば、マンニトール、ソルビトール、ラク

トース、ブドウ糖など)を加えて、再分散した後、凍結乾燥もしくは噴霧乾燥して固型化し、使用時に、注射用蒸留水あるいは適当な分散媒を加えると、より安定した徐放性注射剤が得られる。

本発明の徐放性製剤の投与量は、主薬である水溶性薬物の種類と含量、剤形、薬物放出の持続時間、投与対象動物[例、皿血哺乳動物(例、マウス、ラット、ウマ、ウシ、ヒト)]、投与目的により種々異なるが、該主薬の有効量であればよい。たとえば、上記皿血哺乳動物に1回あたり投与量として、マイクロカプセルの重量が好ましくは約0.1mgないし100mg/kg体重、より好ましくは約0.2mgないし50mg/kg体重の範囲から適宜選ぶことができる。

このようにして、通常の一回投与量より多い有効量の水溶性薬物、および生体適合性のある高分子重合体よりなり、初期バーストが少なく長期間にわたって薬物を持続的に放出させることができるマイクロカプセルとして調製された医薬品組成物が得られる。

与するかわりに、一週間に一回、一月間に一回、あるいは一年間に一回の注射で、所望の薬理効果が安定して得られ、従来の徐放性製剤に比較して、より長期にわたる安定な徐放性が得られる。

(2) 生体内分解型高分子重合体を用いた注射剤として投与する場合、埋め込みなどの外科手術がいっさい不用で、一般の懸濁注射剤と全く同様に容易に皮下、筋肉内、臓器および病巣に投与でき、再び取り出す必要がない。

(3) 従来のW/O/W型エマルションをつくり、これを水中乾燥に付す製造法よりも、マイクロカプセル中に主薬である水溶性薬物を効率よく取り込ませることができ、しかも、微細な、球状の整ったマイクロカプセルを得ることができる。

(4) 従来のW/O/W型エマルションを調製しこれを水中乾燥に付す製造法あるいは相分離による製造法よりも必要以上の初期放出を減少させたマイクロカプセルが得られ、より一定速度の安全な優れた徐放性製剤となり得る。

実施例

本発明においては、酸性残基を有する高分子が上記の塩基性残基を有する薬物保持物質とその残基同志の相互作用によって、強固なマイクロカプセル膜の形成、およびマイクロカプセルの比較的表層に近い部における拡散速度の低下による、トラップ率の向上、不必要な過剰の初期放出の抑制が得られると考えられる。従って、塩基性残基を有する薬物保持物質の内、その残基の塩基性が高い程、また残基の数が多いほど過剰な初期放出が防止できる。さらに内包する水溶性薬物が塩基性残基を有する場合、あるいはプロドラッグとして上記水溶性薬物にあらかじめ塩基性残基を反応付加することによって、それ自身が保持物質となり得るため、同様の優れたマイクロカプセルを製造することができる。

本発明により製造された徐放性製剤は、たとえば次の特徴を有する。

(1) 種々の投与剤形で水溶性薬物の良好な徐放性が得られ、特に注射剤においては期待される治療を行うのに、長期間投与が必要な場合、毎日投

以下に実施例を挙げて、本発明をさらに具体的に説明する。

実施例1

TRH(遊離体)2mgを水0.05mlに溶解し、薬物保持物質としてN-メチルグルカミンを30または50mg加えて溶解あるいは懸濁し、乳酸・グリコール酸共重合体(乳酸/グリコール酸:75/25、重量平均分子量14,000、以下PLGAと略称)1gをジクロロメタン1.6gに溶解した液に加え、小型ホモジナイザー(ポリトロンキネマチカ社製、スイス)で30から60秒間混合し、W/O型エマルションを得た。このエマルションを0.1%ポリビニールアルコール(PVA)水溶液100ml中に注入し小型ホモジナイザーを使用してW/O/W型エマルションとした。この後、W/O/W型エマルション液を攪はんしながらジクロロメタンの揮散によって内部のW/O型エマルションを固化させた後、遠心分離機で捕集した。これを再び蒸留水に分散し、さらに遠心分離を行い遊離薬物、遊離薬物保持物質等を洗

浄した。

捕集されたマイクロカプセルは凍結乾燥によって脱溶媒および脱水をより完全とした後、粉末として得られた。

上記の方法で、TRHを仕込んだマイクロカプセルおよび比較のため製造したN-メチルグルカミンを含まないマイクロカプセルの薬物トラップ率(仕込み量に対して実際に取り込まれた量の%)、および37℃で、pH7.0リン酸緩衝液中で行ったin vitro溶出試験の中で、1日後のマイクロカプセル中に残存する量を測定し表-1に示す。

表-1

ロット	N-メチルグルカミン濃度 a)	トラップ率(%)	1日後の残存率(%)b)
A-200T	0	88.7	32.7
M-203T	3	76.2	59.9
M-205T	5	80.5	89.8

a) PLGAに対するN-メチルグルカミン重量(%)

b) pH7.0、1/30Mリン酸緩衝液、37℃

3に示す。

表-2

ロット	アルギニン濃度 a)	トラップ率(%)	1日後の残存率(%)
A-200P	0	73.6	35.7
A-203P	3	80.8	75.2
A-205P	5	87.4	91.0

a) PLGAに対するアルギニン重量(%)

表-3

ロット	残存率(%)		
	1週	2週	4週
A-200P	30.0	31.8	9.4
A-203P	72.0	67.3	31.9
A-205P	75.3	61.7	36.4

アルギニンを添加したマイクロカプセルは、その添加濃度に依存して次第にトラップ率が増加し、1日後の残存率は顕著に増大した。このアルギニンを3または5%添加したフェノールレッドのマイクロカプセルは、低い初期放出の後、4週以上の長期にわたり、0次に近い良好な放出性を示した。

N-メチルグルカミンを添加していない時は、塩基性のTRHを薬物に選んだことでマイクロカプセル中への薬物トラップ率は高いが、1日後の残存量は32.7%となり、67.3%のTRHが放出された。これに対し、3および5%のN-メチルグルカミンを添加した場合は、1日後の放出(初期放出)が、添加濃度に依存して次第に減少し、より良好なマイクロカプセルを調製することができた。

実施例2

水溶性薬物に換え、マーカーとして汎用されているフェノールレッドを用いた。

フェノールレッド 2mgを水0.05mlに溶解し、薬物保持物質としてアルギニンを30または50mg加えて溶解あるいは懸濁し、以下、実施例1と同様にして、フェノールレッドを含有するマイクロカプセルが得られた。

得られたマイクロカプセルのトラップ率、初期バーストおよび1、2、4週後の残存率を表-2、

実施例3

TRH 2mgを水0.05mlに溶解し、薬物保持物質としてヒスタジンを10.50.90または150mg加えて懸濁し、以下、実施例1と同様にして、TRHを含有するマイクロカプセルが得られた。

得られたマイクロカプセルの初期バーストを表-4に示す。

表-4

ロット	ヒスタジン濃度 a)	1日後の残存率(%)
A-200T	0	32.7
A-201T	1	55.2
A-205T	5	71.0
A-209T	9	73.7
A-215T	15	75.5

a) PLGAに対するヒスタジン重量(%)

1日後の初期放出はヒスタジンの添加に従って著明に減少し、5ないし15%のヒスタジンを添

加した場合、良好な放出性を有するマイクロカプセルを調製することができた。

実施例 4

メソトレキセイト 2mgを水0.1mlに溶解し、薬物保持物質としてリジンを20または30mg加えて溶解し、以下、実施例1と同様にして、メソトレキセイトを含有するマイクロカプセルが得られた。

得られたマイクロカプセルの初期バーストを表-5に示す。

表-5

ロット	リジン 濃度 a)	1日後の残存率 (%)
A-200M	0	14.5
A-202M	2	81.2
A-203M	3	92.4

a) PLGAに対するリジン重量(%)

1日後の初期放出はリジンの添加に従って著明に減少し、2および3%のリジンを添加した場合、

良好な放出性を有するマイクロカプセルを調製することができた。

実施例 6

塩酸ブレオマイシン 2mgを水0.1mlに溶解し、薬物保持物質としてリジンを20または30mg加えて溶解し、以下、実施例1と同様にして、塩酸ブレオマイシンを含有するマイクロカプセルが得られた。

得られたマイクロカプセルの初期バーストを表-7に示す。

表-7

ロット	リジン 濃度 a)	1日後の残存率 (%)
K-200B	0	29.8
K-202B	2	59.7
K-203B	3	74.8

a) PLGAに対するリジン重量(%)

1日後の初期放出はリジンの添加に従って著明に減少し、2および3%のリジンを添加した場合、

良好な放出性を有するマイクロカプセルを調製することができた。

実施例 5

5-フルオロウラシル 2mgを水0.1mlに溶解し、薬物保持物質としてリジンを20または30mg加えて溶解し、以下、実施例1と同様にして、5-フルオロウラシルを含有するマイクロカプセルが得られた。

得られたマイクロカプセルの初期バーストを表-6に示す。

表-6

ロット	リジン 濃度 a)	1日後の残存率 (%)
K-200F	0	25.4
K-202F	2	66.9
K-203F	3	71.2

a) PLGAに対するリジン重量(%)

1日後の初期放出はリジンの添加に従って著明に減少し、2および3%のリジンを添加した場合、

良好な放出性を有するマイクロカプセルを調製することができた。

実施例 7

メソトレキセイト 10mgを水0.1mlに溶解し、薬物保持物質としてL-Lys-L-Lys-L-Lysを20または30mg加えて加温溶解し、以下、実施例1と同様にして、メソトレキセイトを含有するマイクロカプセルが得られた。

得られたマイクロカプセルの初期バーストを表-8に示す。

表-8

ロット	L-Lys-L-Lys-L-Lys 濃度 a)	1日後の残存率 (%)
LL-200M	0	21.8
LL-202M	2	72.9
LL-203M	3	85.4

a) PLGAに対するL-Lys-L-Lys-L-Lys重量(%)

発明の効果

本発明の水溶性薬物含有徐放型マイクロカプセルは、製造時の薬物取り込み率(トラップ率)が高い上に、初期放出が少なく、安全に投与できまた持続的で安定な徐放効果が得られる。

代理人 弁理士 岩 田 弘